

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-139789

(43)Date of publication of application : 21.11.1977

---

(51)Int.Cl.

C07G 11/00

---

(21)Application number : 51-055763

(71)Applicant : MICROBIAL CHEM RES FOUND

(22)Date of filing : 14.05.1976

(72)Inventor : UMEZAWA HAMAO  
TAKEUCHI TOMIO

---

(54) METHOD OF PREPARING STABLE POWDER OF NEOCARZINOSTATIN

(57)Abstract:

PURPOSE: Powder of neocarzinostatin that can be stored for a long period can be prepared by freeze-drying a solution of the same admixed with a sugar.

---

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

①日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭52—139789

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>.  
C 07 G 11/00

識別記号

⑥日本分類  
36(2) D 91  
36(2) D 72

庁内整理番号  
7048—49  
7349—49

③公開 昭和52年(1977)11月21日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

④安定なネオカルチノスタチン粉末の製造法

東京都品川区東五反田5丁目1  
番11号 ニューフジマンション  
701—A

②特 願 昭51—55763

②出 願 昭51(1976)5月14日

⑦発 明 者 梅澤浜夫

東京都練馬区豊玉北4丁目23番

地

同

竹内富雄

⑦出 願 人 財団法人微生物化学研究会  
東京都品川区上大崎3丁目14番  
23号

⑦代 理 人 弁理士 市村彰三

明 細 書

1. 発明の名称

安定なネオカルチノスタチン粉末の製造法

2. 特許請求の範囲

1. ネオカルチノスタチン溶液を乾燥するに当り、少くとも一種の糖質をネオカルチノスタチン溶液に添加し、乾燥することを特徴とする安定なネオカルチノスタチン粉末の製造法。

2. 糖質が単糖類又はその誘導体、二糖類、寡糖類又は多糖類である特許請求の範囲第1項記載の製造法。

3. 単糖類又はその誘導体がグルコース、ガラクトース、マンノース、フラクトース、ソルビトール又はマンニトールである特許請求の範囲第2項記載の製造法。

4. 二糖類がマルトース、ラクトース、シュクロース、メリビオース又はセロビオースである特許請求の範囲第2項記載の製造法。

5. 寡糖類がラフィノースである特許請求の範囲

第2項記載の製造法。

6. 多糖類がデキストリン又はデキストランである特許請求の範囲第2項記載の製造法。

7. 糖質の添加量が溶液中のネオカルチノスタチン量に対して等量或いはそれ以上である特許請求の範囲第1項記載の製造法。

8. 糖質の添加量が溶液中のネオカルチノスタチン量に対して10倍乃至100倍量である特許請求の範囲第1項記載の製造法。

9. ネオカルチノスタチン溶液のpHを4～6に保持する特許請求の範囲第1項記載の製造法。

10. 乾燥中のネオカルチノスタチン溶液の温度を50℃以下に保持する特許請求の範囲第1項記載の製造法。

11. 乾燥が凍結乾燥である特許請求の範囲第1項記載の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は安定なネオカルチノスタチン粉末の製造法に関するものである。更に詳しくは、本

発明はネオカルチノスタチン溶液、特にネオカルチノスタチン発酵液から精製したネオカルチノスタチン含有液を乾燥するに当り、糖質を存在せしめることにより、乾燥時及びその後の粉末状態での保存時にネオカルチノスタチン活性を安定に保つことを特徴とする安定なネオカルチノスタチン粉末の製造法に関する。

ネオカルチノスタチンは、ストレプトマイセス・カルチノスタチクス(*Streptomyces carzinostaticus*)の培養液からエールリツヒ腹水癌に対する制癌活性物質として単離された分子量10,700の酸性蛋白質でグラム陽性菌に対する阻止作用も有する制癌性抗生物質である〔ジャーナル・オブ・アンチバイオチクス(*Journal of Antibiotics*)、サイエンス(*Science*)、178, 875~876(1972)〕。しかし本物質は温度感受性が高いため、一定品質で長期間保つことは困難であり、実用上保存中の不活化を防止しなければならない。

そこで本発明者等は、ストレプトマイセス・

- 3 -

中で特に二糖類の安定化効果が顕著であることを見出した。第1表に代表的なマルトース及びシユクロースの熱安定化効果を示す。ここでネオカルチノスタチンの活性は、サルチナ・ルテア(*Sarcina lutea*)を被検菌としたシリンドーアガー・プレート法による微生物検定によつて測定した。

これらの糖質の一種又は二種以上が添加物として用いられる。

第1表 マルトース及びシユクロースの安定化効果

安定化剤	添加量(μl/2 ml)	活性残存率(%)
対 照	0	10.4
マルトース	50	86.5
"	100	88.0
シユクロース	50	77.6
"	100	79.5

ネオカルチノスタチン2μlを含有する水溶液2 mlを10 ml容バイアルに入れ、マルトース又

- 5 -

カルチノスタチクス(*Streptomyces carzinostaticus*)の培養液から、硫酸塩析、DEAE-セルロースクロマトグラフィー、セフアデックス0-50クロマトグラフィーにより精製したネオカルチノスタチン溶液に各種化合物を添加し、凍結乾燥した後、加温下に保存し、残存活性を測定して、ネオカルチノスタチンの凍結乾燥粉末の長期保存を可能にする安定化剤を探索した。

その結果、糖質に安定化効果があることを見出した。

糖質としては、単糖類又はその誘導体、二糖類、寡糖類又は多糖類が用いられる。単糖類としては、グルコース、ガラクトース、マンノース、フラクトース、単糖類の誘導体としては、ソルビトール、マンニトール、二糖類としては、マルトース、ラクトース、シユクロース、メリビオース、セロビオース、寡糖類としてはラフィノース、又多糖類としては、デキストリン、デキストランに有効性を認めた。更にこれらの

- 4 -

はシユクロースを50μl又は100μlを添加して溶解した後、凍結乾燥し、50℃で7日間保存した。凍結乾燥前のネオカルチノスタチン活性を100%として活性残存率を求めた。

ネオカルチノスタチン溶液への糖質の有効添加量は、溶液中のネオカルチノスタチン量に対して等量或いはそれ以上であるが、10倍乃至100倍量の添加が適当である。溶液のpHは4~9が、乾燥時の温度は50℃以下が適当である。

#### 実施例

ストレプトマイセス・カルチノスタチクスの培養液から精製したネオカルチノスタチン2μlを含む水溶液2 mlを入れた10 ml容バイアルを2本、ネオカルチノスタチン2μlを含む水溶液2 ml当りマルトース100μlを添加し、溶解したマルトース添加ネオカルチノスタチン溶液を2 ml入れた10 ml容バイアルを2本調製し、同時に凍結乾燥を行なった。

無添加及びマルトース添加ネオカルチノスタ

チン粉末夫々1本は $-20^{\circ}\text{C}$ に保存し、残りの夫々1本は $50^{\circ}\text{C}$ で7日間保存した。これら4サンプルのネオカルチノスタチン活性はサルチナ・ルテアを被検菌としたシリンドー・アガー・プレート法により測定し、凍結乾燥前の活性を100%として夫々の活性残存率を求めた。その結果は第2表に示す。

第 2 表

安定化剤	活性残存率(%)	
	$-20^{\circ}\text{C}$ 、7日間	$50^{\circ}\text{C}$ 、7日間
無添加	86.1	11.2
マルトース	97.6	87.7

以上

代理人

弁理士 市 村 彰 三

- 7 完 -